



Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Hastalarındaki İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Hearing System in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients

Oral Burak DEMİREL, Tolga ERSÖZLÜ, Mahmut DENİZ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, kronik hipokseminin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarında işitsel işlevler üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya solunum fonksiyon testi (SFT) yapılan ve KOAH tanısı alan 60 hasta dahil edildi. Çalışmada dört çalışma grubu ve bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Her çalışma grubu zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ve FEV1/zorlu vital kapasite (FVC) oranına göre belirlendi. Gruplar hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli KOAH hastalarından oluşuyordu. Her grup 15 hastayı içeriyordu. Kontrol grubu FEV1/FVC oranı >70% olan 30 hastadan oluşuyordu. Tüm hastalara saf ton odyometri ve otoakustik emisyon (OAE) testi uygulandı.

Bulgular: Odyolojik değerlendirmeye göre şiddetli ve çok şiddetli grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, şiddetli ve çok şiddetli KOAH'lı hastalarda işitme mekanizmalarının da etkilenebileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın yazarları, kronik hipokseminin işitme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için KOAH hastalarında hastalığın erken evrelerinde gerekli önlemlerin alınması gerektiğini savunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipoksi, işitsel yolak, odyometri, otoakustik emisyonlar spontan

ABSTRACT

Aim: This study aimed to examine the effect of chronic hypoxemia on auditory functions in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients.

Materials and Methods: Sixty patients who had pulmonary function test (PFT) and diagnosed with COPD were included in the study. Four study groups and a control group were created in the study. Each study group was determined based on forced expiratory volume (FEV1) and FEV1/forced vital capacity (FVC) ratio. Groups consisted of mild, moderate, severe and very severe COPD patients. Each group included 15 patients. The control group consisted of 30 patients with an FEV1/FVC ratio of >70%. All patients underwent pure tone audiometry and otoacoustic emission (OAE) test.

Results: According to the audiological evaluation, a statistically significant difference was found between the severe and very severe group and the control group ($p<0.01$).

Conclusion: The results of the present study showed that auditory mechanisms may also be affected in patients with severe and very severe COPD. The authors of this study argue that necessary measures should be taken in the early stages of the disease for COPD patients to prevent the negative effects of chronic hypoxemia on the auditory system.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, hypoxia, auditory pathway, audiometry, otoacoustic emissions spontaneous

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tolga ERSÖZLÜ, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 533 571 16 53 **E-posta:** tersozlu@nku.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8629-6022

Geliş tarihi/Received: 15.02.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 31.03.2021

GİRİŞ

Hipoksemi, kandaki kısmi oksijen basıncındaki (pO₂) azalmadır. Bilinen hemen hemen tüm akciğer hastalıklarında görülür. Pulmoner fonksiyonları göstermek için pO₂ kullanılır. Hipoksi ise doku oksijenlenmesinde azalmadır ve hipoksemiden kaynaklanır. Dokularda meydana gelen bu hipoksik durum, zamanla çeşitli olayları tetikleyerek hücrelerde yıkıma neden olur¹.

Hipoksemnin, hemodinamik ve biyokimyasal düzenleyici mekanizmaları bozarak merkezi ve periferik sinir sistemi üzerinde önemli bir olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Kandaki kronik düşük oksijen saturasyonunun bir sonucu olarak, merkezi sinir sisteminde adenozin düzeylerinde azalma ve nöronların nörotransmitter döngüsünde bozulmalar gibi çeşitli patolojiler gözlenir²⁻⁴. Ayrıca, kronik hipoksemiye sekonder olarak tekrarlayan oksidatif strese bağlı olarak mikrodolaşımda endotel disfonksiyonunun meydana geldiği ve periferik sinirlere kan akışını bozarak nöronal fonksiyonda kaçınılmaz hasara neden olduğu öne sürülmüştür^{5,6}.

İşitme sistemi, periferik ve merkezi işitme olmak üzere iki mekanizmadan oluşur ve hipoksemnin etkilerine son derece duyarlıdır. Normal bir işitsel işlev için, kokleadan işitme korteksine geçiş tam olmalı ve bu sinir sistemine yeterli ve sürekli oksijen desteği sağlanmalıdır⁷. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ekspiratuvar akım hızlarında düşüğe neden olan bir hastalıktır. Ayrıca, hastalarda arteriyel hipoksemiye ve hiperkapniye neden olan düzensiz ventilasyon vardır. Bu kronik hipoksemnin bir sonucu olarak dokularda oksijen yoksunluğu oluşur ve çeşitli komorbiditeler gelişebilir. Bu anormallikler, solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları ile tespit edilebilir⁸.

Bu nedenle bu çalışma, KOAH hastalarında görülen kronik hipoksemnin işitme yollarındaki transdüksiyon ve ileti mekanizmalarına zarar verebileceği düşünülerek yapılmıştır. Bu çalışma, kronik hipoksemnin KOAH hastalarında işitsel işlevler üzerindeki etkisini incelemeyi ve sonuçları güncel literatür bağlamında tartışmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Yerel Etik Komite'nin onayı alınarak (2015/118/11/01) üçüncü basamak bir araştırma hastanesinde gerçekleştirildi ve tüm prosedürler insan deneyleri sorumlu komitesinin etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2008'de yenilediği şekliyle 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygundur. Verileri bu makalede yer alan tüm hastalardan ek bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma, Kasım 2015 ile Şubat 2016 arasında olası nefes darlığı ön tanısıyla bir solunum fonksiyon testi (SFT) yapılan KOAH hastalarını içermektedir. Aynı merkezin Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı SFT Laboratuvarı'nda SFT analizleri yapıldı.

Tüm katılımcıların kapsamlı kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı (0 ve 70 derece endoskoplarla). İşitme mekanizması üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinen rahatsızlıklar (akut veya kronik kulak burun boğaz bozukluğu olan hastalar, orta kulak iltihabı, östaki borusu disfonksiyonları, sino-nazal rahatsızlıklar vb.) ve ayrıca hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik kalp hastalığı gibi mikrovasküler dolaşım bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinen kronik sistemik hastalıklar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada dört çalışma grubu ve bir kontrol grubu oluşturuldu. Her çalışma grubu zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) ve FEV₁/zorlu vital kapasite (FVC) oranına göre belirlendi. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplar sırasıyla Evre 1 (hafif) FEV₁/FVC < %70 ve FEV₁ ≥ %80, Evre 2 (orta) FEV₁/FVC < %70 ve %50 ≤ FEV₁ < %80, Evre 3 (ağır) FEV₁/FVC < %70 ve %30 ≤ FEV₁ < %50 ve Evre 4 (çok ağır) FEV₁/FVC < %70 ve FEV₁ < %30 KOAH'ı olan hastalardan oluştu (Tablo 1). Her bir grup 15 hastadan meydana geldi. Kontrol grubu ise FEV₁/FVC > %70 olan 30 hastadan oluştu.

Tüm hastalara saf ses odyometri ve otoakustik emisyon testi (OAE) yapıldı. Saf ses odyometri aynı odyometrist tarafından uluslararası standartlara göre iki kanallı bir odyometri kullanılarak gerçekleştirildi (Interacoustics, A/S, Danimarka). İşitme eşiği 25 dBHL'den yüksek olan hastaların işitme kaybı olduğu kabul edildi. İşitme kaybı derecesi hafif (26 ila 40 dBHL), orta (41 ila 55 dBHL), kısmen şiddetli (56 ila 70 dBHL), şiddetli (71 ila 90 dBHL) ve çok ileri derece (91+dBHL) olarak kabul edildi. OAE testi için Madsen AccruScreen TE aleti kullanıldı (Otometrics, Danimarka). Normal dış saç hücresi fonksiyonu, "Geçti/Net cevap" sonucuna göre belirlendi. "Sevk et/Net olmayan cevap" sonucu olan kişiler yeniden test edildi. Yeniden test edilme üzerine, kalıcı bir "Sevk et/Net olmayan cevap" sonucu olan bireylerin sensörinöral işitme kaybı olduğu kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veri analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında

Tablo 1. KOAH'ta hava yolu kısıtlılığı şiddetinin derecelendirilmesi

GOLD	Şiddeti	Spirometri
I	Hafif	FEV ₁ /FVC < 0,7 ve FEV ₁ beklenenin %80 ve üzerinde
II	Orta	FEV ₁ /FVC < 0,7 ve FEV ₁ beklenenin ≥ %50'si ile < %80'i arasında
III	Ağır	FEV ₁ /FVC < 0,7 ve FEV ₁ beklenenin ≥ %30'u ile < %50'si arasında
IV	Çok ağır	FEV ₁ /FVC < 0,7 ve FEV ₁ beklenenin < %30'u

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, GOLD: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için global girişim kriterleri, FEV₁: Zorlu ekspiratuvar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite

ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Grupları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Alt grupları karşılaştırmak için Dunn'in çoklu karşılaştırma testi ve Tukey menzil testi kullanıldı. Sonuçlar $p<0,05$ için anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Doksan katılımcının (60 KOAH hastası ve 30 kontrol grubu) yaşları 45 ila 74 arasında (ortalama yaş=60,6) değişmekteydi. Bunlar içinde 26 (%28,8) kadın ve 64 (%71,2) erkek vardı.

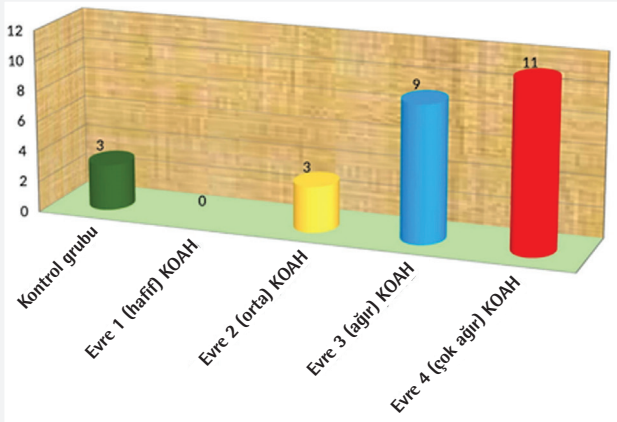
Demografik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,765$).

Erkek ve kadın cinsiyetler arasında işitme kaybı ve OAE sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,976$, $p=0,464$, $p<0,05$).

KOAH'a Karşı Küresel Girişim'e göre FEV1 (% beklenen) değeri esas alınarak Evre 1 (hafif) KOAH FEV1/FVC $< \%70$ ve FEV1 $\geq \%80$, Evre 2 (orta) KOAH FEV1/FVC $< \%70$ ve $\%50 \leq$ FEV1 $< \%80$, Evre 3 (ağır) KOAH FEV1/FVC $< \%70$ ve $\%30 \leq$ FEV1 $< \%50$ ve Evre 4 (çok ağır) KOAH FEV1/FVC $< \%70$ ve FEV1 $< \%30$ olan hastalardan oluştu. Her bir grup 15 hastadan meydana geldi. Kontrol grubu ise FEV1/FVC $> \%70$ olan 30 hastadan oluştu.

Evre 1 (hafif) 15 hasta, Evre 2 (orta) 15 hasta, Evre 3 (ağır) 15 hasta ve Evre 4 (çok ağır) 15 hasta içeren KOAH grupları ve kontrol grubu 30 hasta için yaş ortalaması sırasıyla $45,86 \pm 8,6$, $46,20 \pm 8,7$, $44,60 \pm 8,1$, $45,13 \pm 7,6$ ve $45,56 \pm 7,7$ yılıdır.

Kontrol grubundaki 30 hastanın üçü, Evre 1 (hafif) KOAH'lı 15 hastanın hiçbirini, Evre 2 (orta) KOAH'lı 15 hastanın 3'ü, Evre 3 (şiddetli) KOAH'lı 15 hastanın 9'u ve Evre 4 (çok şiddetli) KOAH'lı 15 hastanın 11'inde sensörinöral işitme kaybı vardı (işitme seviyeleri 25 dB'nin üzerindeydi) (Şekil 1).



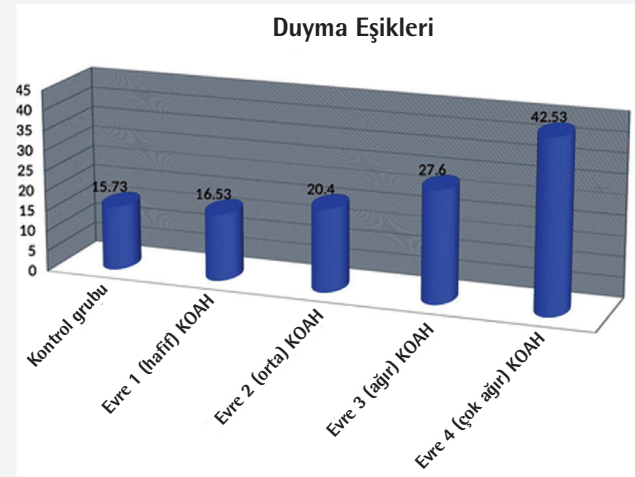
Şekil 1. Gruplarda 25 dB'den fazla sensörinöral işitme kaybı olan hasta sayısı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Kontrol grubu ve hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli KOAH grupları için ortalama işitme eşikleri sırasıyla $15,73 \pm 6,0$ dBHL, $16,53 \pm 5,2$ dBHL, $20,4 \pm 8,9$ dBHL, $27,6 \pm 9,7$ dBHL ve $42,53 \pm 17,4$ dBHL idi (Şekil 2).

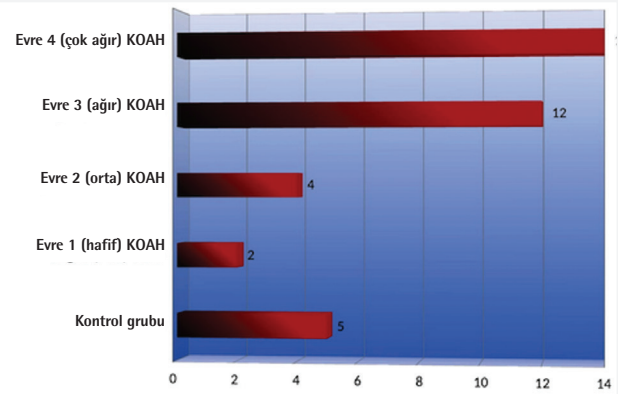
Odyolojik değerlendirmeye göre, kontrol grubundaki hastalar ile hafif ve orta derecede KOAH grubundaki hastaların sonuçları beklenen değerlerin altında, şiddetli ve çok şiddetli KOAH grubundaki hastaların sonuçları ise beklenenden daha yüksekti. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,001$).

OAE testi sonuçlarına göre, kontrol grubunda 30 hastadan 5'i OAE testinde başarısız olurken KOAH hastalarında ise Evre 1 (hafif) 15 hastadan 2'si, Evre 2 (orta) 15 hastadan 4'ü, Evre 3 (ağır) 15 hastadan 12'si ve Evre 4 (çok ağır) 15 hastadan 14'ü OAE testinde başarısız oldu (Şekil 3).



Şekil 2. Gruplardaki işitme değerleri

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı



Şekil 3. Gruplardaki otoakustik emisyon testini geçemeyen hasta sayısı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastaların OAE sonuçlarının değerlendirmesinde kontrol grubu ile hafif ve orta KOAH grubundaki hastaların sonuçları beklenen değerlerin altında iken, ağır ve çok ağır KOAH grubundaki hastaların sonuçları beklenilenden yüksek bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

TARTIŞMA

KOAH, komorbiditeleri olan multisistemik bir hastalıktır⁹. KOAH, bilişsel işlevler ve sözel bellek, özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde önemli etkilere sahiptir¹⁰. KOAH'ın bulguları ve komorbiditeleri, KOAH'lıların kronik hipoksik durumunun tetiklediği ve birden fazla organ disfonksiyonu ile sonuçlanan akciğerlerdeki enflamasyonun neden olduğu sistemik "yayıma"nın sonuçlarıdır¹¹.

KOAH kaynaklı hipoksemi, literatürde açıklanan iki hipoksemik durumdan birine girer. İlki, obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında gözleendiği gibi kısa aralıklı ve tekrarlayan hipoksemi atakları ile karakterizedir. İkinci hipoksemik durum, daha yüksek rakımlarda yaşayanlarda veya KOAH olan hastalarda gözleendiği gibi, kronik kalıcı bir hipoksemik durumdur. Oksijen saturasyonundaki bu kronik azalma dokularda zamanla oksijen yoksunluğuna neden olarak hipoksiye ve uç organ hasarına neden olur. Böylece KOAH'ın sistemik etkilerini tetikler. KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımdaki sitokinler, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artışıyla veya dolaşımdaki hücrelerin anormallikleriyle ölçülen sistemik enflamasyona ait bulgular vardır¹². Hem sistemik enflamasyon hem de kronik hipoksi, birbirini tetikleyen mekanizmalar yaratarak periferik sinire kan akışında azalmaya ve oksijensiz kalmasına neden olur. Bu veriler ışığında yapılan çalışmanın sonuçları, Evre 3 (şiddetli) ve Evre 4 (çok şiddetli) KOAH'ın sensörinöral işitme kaybına neden olabileceğini göstermektedir. Bu sonuç, KOAH'a bağlı hipokseminin işitme fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini bildiren literatürdeki önceki çalışmalarla tutarlıdır^{13,14}. KOAH ile işitme sistemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatür taramasında, iç kulaktaki arteriyel taşıma mekanizmasının koklear oksijen rezervi ile yakından ilişkili olduğunu ve oksijen seviyesindeki azalmanın iç kulak hücrelerini büyük ölçüde etkilediğini gösteren çalışmalar vardır¹⁵. Ek olarak, çoğu çalışma, kokleaya oksijen tedarikindeki azalmanın kokleanın işlevlerini doğrudan etkilediğini göstermiştir^{16,17}. Diğer taraftan, hipoksiye bağlı distroton product OAE'lerinde (DPOAE'ler) ve endokoklear potansiyel değerlerinde düşüşler gözlenmiştir^{18,19}.

Çeşitli çalışmalar, hipoksiye maruz kalan deney hayvanlarının işitsel beyin sapı yanıtlarında ve kortikal işitsel uyarılmış potansiyellerinde değişiklikler bulmuştur²⁰.

Bu çalışmanın sonuçları, Evre 1 (hafif) ve Evre 2 (orta) KOAH'lı hastaların işitsel işlevlerinde bozulmaya sahip olmadığını, hem Evre 3 (şiddetli) hem de Evre 4 (çok şiddetli) KOAH'lı hastalarda sensörinöral işitme kaybı olduğunu gösterdi. Çalışmamız böyle bir sonuç vermesine rağmen, KOAH hastalarında FEV1 değeri ile işitme kaybının ciddiyeti arasındaki bağlantıyı tanımlamak için daha fazla katılımla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

KOAH hastalarında hipoksi açısından işitsel yolu olumsuz etkileyen ek risk faktörlerinin (sigara kullanımı, diyabet tip 2, yaşlılık) varlığı çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bu ek risk faktörlerini dışlama kriteri olarak kullandığımızda, literatürde belirtildiği gibi sigara içmeyen KOAH hasta grubunun %20'sini oluşturan bir popülasyonla çalışmaya devam etmemiz gerektiğini belirtmek isteriz²¹.

SONUÇ

Sonuç olarak, KOAH'a bağlı kronik hipoksemiden muzdarip hastalar için vücudun vasküler ve sinir yapılarında ileri düzeyde disfonksiyon riskinin kaçınılmaz olduğuna dair ikna edici kanıtlar vardır. Bu çalışmanın sonuçları, şiddetli ve çok şiddetli KOAH'lı hastalarda işitme mekanizmalarının da etkilenebileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın yazarları, kronik hipokseminin işitme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için KOAH hastalarında hastalığın erken evrelerinde gerekli önlemlerin alınması gerektiğini savunmaktadırlar.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: 2015/118/11/01, tarih: 10/12/2015).

Hasta Onayı: Verileri bu makalede yer alan tüm hastalardan ek bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.D., Dizayn: T.E., Veri Toplama veya İşleme: O.B.D., Analiz veya Yorumlama: T.E., Literatür Arama: T.E., M.D., Yazan: O.B.D., T.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Fèlez MA, Díaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1997;10:1285-91.

2. Mazurek B, Haupt H, Georgiewa P, Klapp BF, Reissbauer A. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses*. 2006;67:892-9.
3. Carlile S, Bascom DA, Paterson DJ. The effect of acute hypoxia on the latency of the human auditory brainstem evoked response. *Acta Otolaryngol*. 1992;112:939-45.
4. Johnston MV. Neurotransmitter alterations in a model of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Ann Neurol*. 1983;13:511-8.
5. Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1327-35.
6. Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2015;20:889-95.
7. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath*. 2013;17:1319-22.
8. Niewoehner DE, Sobonya RE. Structure-function correlations in chronic airflow obstruction. Baum GL, Wolinsky E, (Eds). *Textbook of Pulmonary Diseases*, Little, Brown and Company, Boston. 1989;p.913.
9. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One*. 2013;8:e63285.
10. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Capparella O, Fuso L, Carbonin P. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest*. 1997;112:1506-13.
11. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? *Respir Res*. 2006;7:70.
12. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:626-34.
13. El-Kady MA, Durrant JD, Tawfik S, Abdel-Ghany S, Moussa AM. Study of auditory function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Hear Res*. 2006;212:109-16.
14. Atiş S, Ozge A, Sevim S. The brainstem auditory evoked potential abnormalities in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2001;6:225-9.
15. Gafni M, Sohmer H. Intermediate endocochlear potential levels induced by hypoxia. *Acta Otolaryngol*. 1976;82:354-8.
16. Perlman HB, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 1959;69:591-613.
17. Prazma J, Fischer ND, Biggers WP, Ascher D. A correlation of the effects of normoxia, hyperoxia and anoxia on PO₂ of endolymph and cochlear potentials. *Hear Res*. 1978;1:3-9.
18. Rebillard G, Lavigne-Rebillard M. Effect of reversible hypoxia on the compared time courses of endocochlear potential and 2f₁-f₂ distortion products. *Hear Res*. 1992;62:142-8.
19. Rebillard G, Klis JF, Lavigne-Rebillard M, Devaux P, Puel JL, Pujol R. Changes in 2f₁-f₂ distortion product otoacoustic emissions following alterations of cochlear metabolism. *Br J Audiol*. 1993;27:117-21.
20. Lucertini M, Ciniglio Appiani G, Antonini R, Urbani L. Effects of hypobaric hypoxia on the middle-latency and steady-state auditory evoked potentials. *Audiology*. 1993;32:356-62.
21. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752-63.